

ENGLISH TRANSLATION OF INTERNATIONAL PATENT
APPLICATION PCT/FR99/02443

filed on
12 October 1999

CERTIFICATE UNDER 37 C.F.R. 1.10

Express Mail Label No.: EL676471142US

Date of Deposit: April 13, 2001

I hereby certify that the attached English Translation is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" Service on the date indicated above, and is addressed to:

Commissioner for Patents, Box PCT, Attn: EO/US,
Washington, DC 20231

Paula H. Dickey
Signature

THIS PAGE BLANK (USPTO)
BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 9/00, 9/20 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 00/23045 (43) Date de publication internationale: 27 avril 2000 (27.04.00) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02443 (22) Date de dépôt international: 12 octobre 1999 (12.10.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/12977 16 octobre 1998 (16.10.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALAUX, Gérard [FR/FR]; 33, rue du Roussillon, Val des Quatre Pignons, F-78650 Beynes (FR). ANDRE, Frédéric [FR/FR]; 14bis, rue du Clos de Massy, F-92160 Antony (FR). CUINE, Alain [FR/FR]; 41bis, allée de la Faisanderie, F-77310 Saint Fargeau-Ponthierry (FR). LEWIS, Gareth [GB/FR]; 39, avenue de Paris, F-91410 Dourdan (FR). (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). | | (81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> |
| (54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION WITH GASTRIC RESIDENCE AND CONTROLLED RELEASE (54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A RESIDENCE GASTRIQUE ET A LIBERATION CONTROLLEE (57) Abstract <p>The invention concerns a pharmaceutical composition with gastric residence and controlled release, characterised in that it comprises two or three layers and contains: (a) an active principle associated with a excipient modifying its release; (b) a system generating carbon dioxide in a swelling polymer hydrophilic matrix; (a) and (b) capable of being included in a common layer or in separate layers.</p> (57) Abrégé <p>Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend: (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération, (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche ou dans des couches distinctes.</p> | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | | | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | ML | Mali | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MN | Mongolie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MR | Mauritanie | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MW | Malawi | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | MX | Mexique | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NE | Niger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Pays-Bas | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NO | Norvège | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande | | |
| CM | Cameroun | | | PL | Pologne | | |
| CN | Chine | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakstan | RO | Roumanie | | |
| CZ | République tchèque | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| DE | Allemagne | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DK | Danemark | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| EE | Estonie | LR | Libéria | SG | Singapour | | |

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À RÉSIDENCE GASTRIQUE ET À
LIBÉRATION CONTRÔLÉE

La présente invention a pour objet des compositions
5 pharmaceutiques à résidence gastrique et à libération
contrôlée.

On cherche le plus souvent à administrer les médicaments
par voie orale. Cependant, l'administration par voie orale
10 est parfois rendue difficile dans les cas où le principe
actif a une faible biodisponibilité.

On entend ici par biodisponibilité la fraction de principe
actif qui est absorbée depuis sa forme pharmaceutique et
qui parvient dans le plasma.

15 D'autres principes actifs sont absorbés et peuvent donc
être administrés par voie orale, mais leur absorption est
incomplète et parfois irrégulière. Certains autres
principes actifs sont bien absorbés à partir de formes
pharmaceutiques à libération rapide, le principe actif
20 étant alors libéré en moins d'une demi-heure, mais sont
moins bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à
libération prolongée.

Une telle biodisponibilité faible et irrégulière peut être
25 le résultat de plusieurs facteurs. Parmi eux on peut citer
une faible solubilité ou une dissolution très lente du
principe actif, une dégradation chimique ou enzymatique du
principe actif dans le tractus gastro-intestinal ou une
absorption lente ou incomplète du principe actif.

30 En effet, un certain nombre de principes actifs, bien que
suffisamment solubles, sont peu absorbés au niveau
colonique ou moins absorbés à ce niveau qu'au niveau des
parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le duodénum,
35 le jéjunum et l'iléum.

D'autre part, une forme à libération prolongée est utile
pour beaucoup de médicaments, par exemple pour permettre
une administration moins fréquente : 1 fois par jour au

lieu de 2 fois ou 2 fois par jour au lieu de 3 fois.

Lorsque le principe actif est absorbé dans les régions basses du tractus gastro-intestinal de façon lente ou incomplète, la conception d'une forme à libération prolongée, qui typiquement devrait libérer le principe actif pendant 12 à 16 heures devient difficile. Le problème devient d'autant plus difficile s'il existe une fenêtre d'absorption, c'est à dire que le principe actif est bien absorbé seulement dans une partie du tractus gastro-intestinal. Par exemple le principe actif peut être bien absorbé seulement au niveau duodénal et jéjunal. En effet, une forme pharmaceutique à libération prolongée nécessite un temps de libération d'au moins 8 heures, qui n'est pas atteint dans le cas d'un principe actif à absorption essentiellement au niveau des parties hautes de l'intestin grêle. C'est le problème que se propose de résoudre la demanderesse.

La présente invention vise donc à ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal et donc à augmenter le temps disponible pour l'absorption au niveau des parties hautes de l'intestin grêle et plus spécifiquement duodénum, jéjunum et iléum, tout en contrôlant le profil de libération.

L'invention consiste ainsi en une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comporte deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :

- (a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
 - (b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante.
- Les comprimés à deux ou trois couches réalisés à partir des différentes combinaisons de (a) et de (b) font partie de l'invention, (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)]. Les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)]

dans un même comprimé peuvent posséder des compositions et des dimensions différentes.

Font également partie de l'invention les compositions à
5 résidence gastrique à deux ou trois couches comprenant (a)
et (b), caractérisées en ce qu'elles comportent une couche
soluble et/ou érodable. Le comprimé peut ainsi comporter
une couche [(a)+(b)] et une couche soluble et/ou érodable
pour donner un comprimé bi-couche ou bien une couche
10 soluble et/ou érodable recouverte de deux couches
extérieures [(a)+(b)] pour donner un comprimé
triple-couche.

Ce mode de réalisation permet, comme toutes les
compositions selon l'invention, d'obtenir une augmentation
15 graduelle de la surface de contact entre le comprimé et les
liquides contenus dans l'estomac afin de tendre vers un
profil de dissolution d'ordre zéro, à savoir un profil de
libération contrôlé.

20 Les compositions selon l'invention sont caractérisées par
le fait qu'au contact avec le suc gastrique, le(s)
couche(s) [(b)] ou [(a)+(b)] augmentent de volume grâce au
gonflement de la matrice polymérique hydrophile et la
production immédiate en dioxyde de carbone. De cette façon
25 la flottaison est obtenue rapidement et le temps de
résidence gastrique obtenu est important.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent
par exemple être utiles pour les benzamides et les
30 α_1 -antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants :
le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique,
l'amoxicilline, le (+)- α -aminométhyl-2-méthoxy-
sulfonamidobenzèneméthanol (divulgué dans la demande de
brevet EP 842 148 à l'exemple 3.6) ou le 3'-(2-amino-
35 1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide (NS 49).

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le
véralipride, l'alizapride, le cléboptide et plus
particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le

sulpiride et leurs sels.

Les α_1 -antagonistes sont en particulier la terazosine et l'alfuzosine ainsi que leurs sels, en particulier le
5 chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Le captopril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique,
10 l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodésoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des cholélithiases, désordres hépatiques et syphilis.

15 Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides, α_1 -antagonistes) sont également couverts, y compris leurs mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais
20 également leurs sels.

Parmi les principes actifs qui conviennent plus particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le
25 (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride, le chlorhydrate d'alfuzosine et le chlorhydrate de 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

30 La figure 1 représente trois modes de réalisation de l'invention avec différentes dispositions de (a) et (b).

La figure 2 représente le profil de dissolution du chlorhydrate de tiapride formulé dans un comprimé selon
35 l'invention, à trois couches.

Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener

rapidement, puis à maintenir la composition pharmaceutique de l'invention à la surface des liquides contenus dans l'estomac.

- 5 Un système générateur de dioxyde de carbone convenant dans une composition pharmaceutique selon l'invention, comprend généralement au moins un agent générateur de dioxyde de carbone. L'agent générateur de dioxyde de carbone est habituellement un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-
10 terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, de préférence le bicarbonate de sodium.

Un tel système générateur de dioxyde de carbone, constitué seulement d'un agent générateur de dioxyde de carbone, ne
15 commence à former des bulles de dioxyde de carbone qu'après avoir été mis en contact avec un milieu à pH acide, généralement celui de l'estomac.

Afin d'accélérer la formation des bulles de dioxyde de carbone, et donc d'améliorer la flottaison de la
20 composition pharmaceutique à résidence gastrique de l'invention, on préfère mettre en oeuvre un système générateur de dioxyde de carbone indépendant du pH. Un tel système peut comprendre un agent générateur de dioxyde de
25 carbone tel que ceux mentionnés plus haut, ainsi qu'au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques comme l'acide lactique, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques. A titre de composés acides on peut plus
30 particulièrement citer les acides tartrique, maléïque, malonique, malique, fumarique, succinique, adipique, citrique et leurs sels partiels, tel que le citrate monosodique.

- 35 Dans un tel système générateur de dioxyde de carbone, la teneur en composé acide est généralement choisie de sorte que le nombre de moles en ledit composé acide par rapport au nombre de moles en ledit agent générateur de dioxyde de carbone soit de 0,7 à 1,4 fois la stoechiométrie.

Toutefois, si le principe actif ou tout autre composant entrant dans la formulation de la composition selon l'invention présente un caractère basique, il peut être requis d'augmenter en conséquence la teneur en composé
5 acide.

Les polymères hydrophiles convenant pour former une matrice hydrophile polymérique gonflante peuvent être choisis parmi :

- 10 - les polysaccharides naturels comme les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
- les polysaccharides hémisynthétiques, en particulier les dérivés de la cellulose comme la
- 15 méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et ses sels tels la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique, l'hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose ou
- les polymères hydrophiles synthétiques comme
- 20 - les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et méthylacrylique et leurs sels, tels les polyacrylates, notamment ceux commercialisés sous la marque Carbopol® ou
- les polymères d'acides aminés comme les polylysines.

25 Parmi les polysaccharides naturels on préfère les alginates et le gomme de xanthane.

Parmi les polysaccharides hémisynthétiques on préfère l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose.

30 La matrice hydrophile polymérique gonflante peut être constituée d'un seul polymère hydrophile cité ci-dessus ou d'un mélange de plusieurs d'entre eux, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles et préférentiellement
35 jusqu'à trois d'entre eux.

Dans le cadre de la présente invention, les familles de polymères hydrophiles se définissent par la liste suivante :

- les polysaccharides naturels,
- les dérivés de la cellulose,
- les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et
- 5 méthacrylique et leurs sels,
- les polymères d'acides aminés.

Parmi les mélanges on peut notamment citer les mélanges d'hydroxypropylcellulose et d'hydroxypropylméthylcellulose
10 et les mélanges d'hydroxypropylméthylcellulose de différents poids moléculaires.

Un mélange particulièrement préféré est constitué d'hydroxypropylméthylcellulose de différents poids
15 moléculaires.

Afin de favoriser une augmentation rapide du volume de la composition pharmaceutique, avec les polymères hydrophiles précédemment cités, on peut utiliser des produits et/ou
20 excipients hydrophiles capables de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes. On peut utiliser à cet effet les diluants hydrophiles tels que le lactose, le mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline. On peut aussi introduire des substances qui permettent un
25 mouillage plus rapide de la ou des matrices polymériques gonflantes, en facilitant de cette façon l'interaction entre les composants de cette ou ces couches et les fluides biologiques. Des exemples de telles substances sont le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le
30 tetradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère, les polysorbates, ou tout autre tensio-actif pharmacologiquement acceptable.

On peut distinguer deux cas dans le choix des excipients
35 modifiant la libération du principe actif compris dans (a) :

- Dans le cas où le principe actif et le système générateur de dioxyde de carbone sont dans la même couche [(a)+(b)], le ou les polymères hydrophiles qui forment la ou les

matrices hydrophiles gonflantes jouent le rôle de modification de la libération du principe actif. Dès lors, un excipient spécifique modifiant la libération du principe actif n'est pas ajouté aux polymères hydrophiles gonflants.

- 5 - Dans le cas où le principe actif est dans une couche [(a)] ne comprenant pas (b), les excipients modifiant la libération du principe actif sont soit des polymères hydrophiles, soit des substances lipidiques qui peuvent former une matrice, soit une association des deux.

10

Les polymères hydrophiles pouvant modifier la libération du principe actif peuvent être choisis parmi ceux qui sont listés ci-dessus comme polymères hydrophiles formant une matrice gonflante, auxquels on peut ajouter

- 15 l'éthylcellulose, la méthylcellulose, et les copolymères acryliques parmi lesquels ceux commercialisés sous la marque Eudragit®.

- Les substances lipidiques peuvent être choisies parmi l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de
20 carnauba, le trimyristate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate, et le béhénate de glycérol.

- Le matériau soluble et/ou érodable dont une couche peut
25 être constituée peut être choisi parmi : les diluants solubles tel que le lactose, le mannitol, le sorbitol, le xylitol, les polyalcools, parfois mélangés avec d'autres diluants hydrophiles tel que la cellulose microcristalline. Des polymères tels que l'hydroxyéthylcellulose, la
30 carboxyméthylcellulose, l'alginate, l'albumine, l'amidon soluble et la gélatine peuvent être incorporés dans cette couche soluble et/ou érodable jusqu'à un pourcentage de 25% en poids pour contrôler la vitesse d'érosion et/ou solubilisation.

35

La réalisation technique des comprimés peut amener à introduire :

- des agents lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le stéarylfumarate de sodium, l'acide stéarique, le

monostéarate de glycérol, les polyoxyéthylèneglycols ayant un poids moléculaire de 400 à 7 000 000, l'huile de ricin hydrogénée, le béhénate de glycérol, les glycérides mono, bi- ou trisubstitués,

- 5 - des agents d'écoulement, tels que la silice colloïdale ou toute autre silice,
- et des liants, tampons, absorbants, ainsi que tout autre additif pharmaceutiquement acceptable.

10 Selon des modes de réalisation préférés, les compositions de l'invention peuvent prendre les différentes formes suivantes :

- (1) un comprimé bi-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa libération et
15 la deuxième couche comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante.

Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(i).

- (2) un comprimé triple-couche, la première couche comprenant le principe actif et un excipient modifiant sa
20 libération et les deux couches extérieures comprenant un générateur de dioxyde de carbone dans une matrice polymérique gonflante. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

25 Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(ii).

- (3) un comprimé triple-couche, les couches extérieures comprenant le principe actif associé à un excipient modifiant sa libération et un générateur de dioxyde de carbone, le tout dans une matrice polymérique gonflante et
30 la couche intérieure étant constituée d'un matériau soluble et/ou érodable et éventuellement d'un générateur de dioxyde de carbone. La composition et la dimension des deux couches extérieures peuvent être identiques ou différentes.

Ce type de comprimé est représenté à la figure 1(iii).

35

Les comprimés de l'invention peuvent être produits de la manière suivante : on mélange des poudres et/ou des granulés en utilisant les technologies de production actuelles donc avec un procédé de production qui peut être

immédiatement transféré sur le plan industriel.

Le comprimé pharmaceutique à deux ou trois couches est obtenu selon des procédés de compression très utilisés et
5 connus par l'homme du métier.

Par exemple on peut produire les comprimés en utilisant des presses rotatives capables de produire des comprimés "multi-couches".

10

Normalement, la force de compression de travail varie de 7 à 50 kN (ou kilo newtons), et l'on obtient des comprimés à deux ou trois couches ayant une forme cylindrique, lenticulaire, sphéroïdale, ovoïdale, qui permettent une
15 administration et une déglutition faciles.

Selon la quantité en principe actif qui est véhiculée chaque couche du comprimé peut avoir une épaisseur différente allant de 0,2 à 8 mm, mais de préférence de 1 mm
20 à 4 mm.

A la composition pharmaceutique on peut en outre appliquer un enrobage en matériaux polymériques ayant pour but une simple protection de la composition pharmaceutique.
25 L'enrobage doit alors être soluble en solution acide et neutre.

L'enrobage peut être appliqué par des méthodes classiques connues de l'homme du métier à l'aide de solutions
30 organiques ou aqueuses.

Les teneurs en les différents composés constitutifs d'une composition pharmaceutique selon l'invention sont généralement choisies de sorte que la densité relative dans
35 l'estomac de cette composition soit inférieure à 1,00.

Habituellement, une composition pharmaceutique selon l'invention comprend de 0,5 à 70 %, de préférence de 2 à 60 % en poids de principe actif, de 10 à 80 %, de

préférence de 15 à 60 % en poids d'excipient modifiant la libération de principe actif, de 10 à 75 %, de préférence de 15 à 60 % en poids en au moins un polymère hydrophile et de 2,5 à 50 %, de préférence 10 à 40 % en poids d'agent
5 générateur de dioxyde de carbone, les pourcentages étant exprimés par rapport au poids total de ladite composition.

Les exemples suivant illustrent la présente invention.

10 Exemple 1 : Comprimé flottant à libération prolongée à 3 couches de chlorhydrate de tiapride

Deux granulés sont préparés. Pour le granulé 1, Methocel® K100M, Avicel® PH102, et acide tartrique sont mélangés à
15 sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Les autres composants, stéarate de magnésium, Aerosil® 200, et carbonate monosodique sont ensuite ajoutés à sec, et mélangés. Pour le granulé 2, chlorhydrate de
20 tiapride, Methocel®, et Avicel® sont mélangés à sec, puis ils sont granulés avec de l'eau, dans un mélangeur granulateur, puis les granulés obtenus sont séchés. Le stéarate de magnésium et l'Aerosil® sont ajoutés à sec, et mélangés. Des comprimés à 3 couches sont préparés,
25 contenant 250 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 280 mg de granulé 2 dans la couche intérieure, qui contient 100 mg tiapride base sous forme de chlorhydrate, et 200 mg granulé 1 dans la deuxième couche
extérieure.

30

Granulé 1 : couches extérieures 1 et 3

| | | |
|----|------------------------------|---------------|
| | Methocel® K100M ¹ | 45,6 % |
| | Avicel® PH102 ² | 15,3 % |
| 35 | Acide tartrique | 17,9 % |
| | Carbonate monosodique | 20,0 % |
| | Stéarate de magnésium | 1,0 % |
| | Aérosil® 200 ³ | 0,2 % |
| | | <hr/> 100,0 % |

40

Granulé 2 : couche intérieure 2

| | | |
|---|-----------------------------|---------------|
| | Chlorhydrate de tiapride | 39,6 % |
| | Methocel [®] K100M | 41,6 % |
| | Avicel [®] PH101 | 17,6 % |
| 5 | Aérosil [®] 200 | 0,2 % |
| | Stéarate de magnésium | 1,0 % |
| | | <hr/> 100,0 % |

- 1 hydroxypropylméthylcellulose commercialisée par Dow Chemical Co.
10 2 cellulose microcristalline commercialisée par Edward Mendell Co.
3 silice colloïdale commercialisée par la société Degussa

La dissolution *in vitro* est testée selon la méthode suivante :

- 15 On utilise l'appareil à palettes décrit par la Pharmacopée européenne. L'agitation s'élève à 200 tpm. L'absorbance UV est lue en continu, grâce à un prélèvement par pompe péristaltique. Le pourcentage de tiapride dissous est déterminé en fonction du temps, par comparaison de
20 l'absorbance UV à 288 nm de l'échantillon avec celui d'un étalon de tiapride chlorhydrate de concentration 0,222 mg/ml dans le milieu de dissolution. Le milieu de dissolution est constitué de 1000 ml d'acide chlorhydrique 0,01 M. Les résultats sont rapportés dans la figure 2.
25 On obtient une libération contrôlée du chlorhydrate de tiapride.

- Exemple 2 : comprimé flottant à libération prolongée à
30 couches de NS49 sous forme de chlorhydrate

- 2 granulés sont préparés. Le granulé 1 est identique à celui de l'exemple précédent. Le granulé 2 est tel que décrit ci-dessous. Des comprimés à trois couches sont
35 préparés, contenant 150 mg de granulé 1 dans la première couche extérieure, 100 mg de granulé 2 dans la couche intérieure qui contient 2 mg de NS 49 sous forme de chlorhydrate et 100 mg de granulé 1 dans la 2ème couche extérieure.

Granulé 2 : couche intérieure 2

| | | |
|---|-----------------------|---------|
| | NS49 chlorhydrate | 2,0 % |
| | Methocel® K100M | 45,0 % |
| 5 | Avicel® PH101 | 51,8 % |
| | Aérosil® 200 | 0,2 % |
| | Stéarate de magnésium | 1,0 % |
| | | <hr/> |
| | | 100,0 % |

Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte
5 deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :
(a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
(b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,
10 (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un même comprimé pouvant posséder des compositions et des dimensions différentes.
- 15 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la matrice polymérique gonflante est constituée d'un polymère hydrophile pouvant être choisi parmi les familles de polymère hydrophile suivantes :
- 20 - les polysaccharides naturels,
- les dérivés de la cellulose,
- les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et méthacrylique et leurs sels,
25 - les polymères d'acides aminés
ou d'un mélange de 2 à 3 d'entre eux, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce
30 que les polymères hydrophiles peuvent être choisis parmi :
- les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la gomme arabique ou la gomme de caroube,
- la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique
35 ou la carboxyméthylcellulose calcique,
l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose,
- les polyacrylates ou,
- les polylysines.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un excipient hydrophile capable de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes choisi parmi le lactose, la mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline, le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tetradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère ou les polysorbates.
5. Composition selon l'une quelconque des revendication 1 à 4, caractérisée en ce que l'excipient modifiant la libération du principe actif peut être choisi parmi les polymères hydrophiles selon les revendications 2 ou 3 ou parmi l'éthylcellulose, la méthylcellulose ou les copolymères acryliques, mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à la revendication 1, sont dans des couches distinctes, également parmi les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le béhénate de glycérol ou une association d'un polymère hydrophile et d'une substance lipidique.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.
7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques.

8. Composition selon l'une des revendications 6 ou 7, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.

5

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide, tel que métoclopramide, véralipride, alizapride, clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme
10 d'énantiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le
15 (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de tiapride.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est un
20 α_1 -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme d'énantiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

25 12. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que le principe actif est le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique ou l'amoxicilline, le (+)- α -aminométhyl-2-méthoxy-5-sulfonamidobenzèneméthanol ou le 3'-(2-amino-1-
30 hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide ou l'un de leurs sels.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate de
35 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

1 / 1

Figure 1

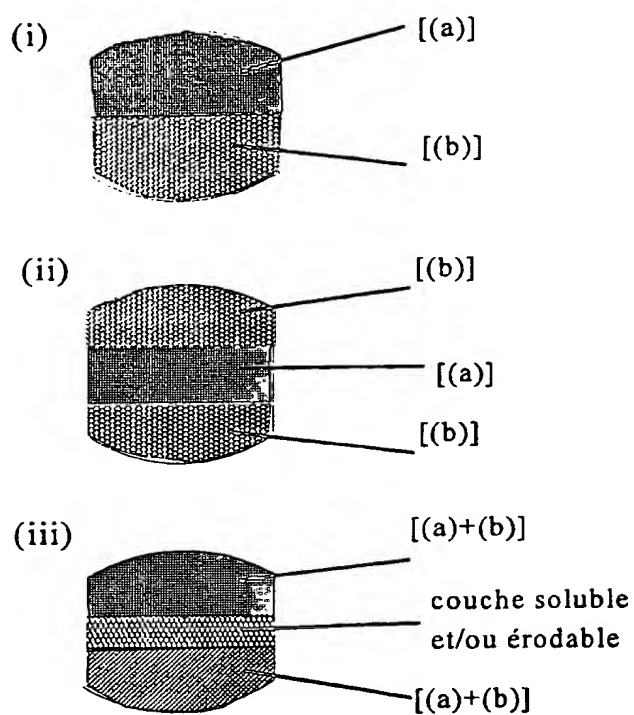
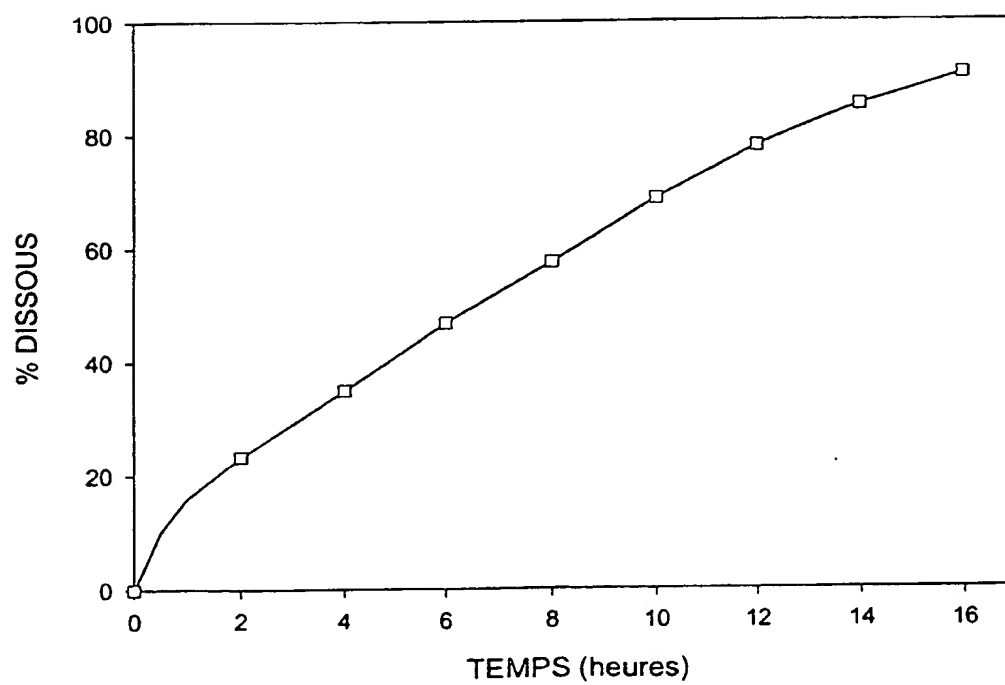


Figure 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | EP 0 669 129 A (BAYER) 30 August 1995 (1995-08-30) claims examples | 1-3, 5-8, 12 |
| A | WO 98 11879 A (DEPOMED) 26 March 1998 (1998-03-26) claims | 1-8, 12 |
| A | WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 December 1997 (1997-12-18) claims | 1-9 |
| A | WO 96 29054 A (BOOTS) 26 September 1996 (1996-09-26) claims examples | 1-9, 12 |
| | --- -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 January 2000

Date of mailing of the international search report

13/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/02443

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X, P | FR 2 762 213 A (SYNTHELABO) 23 October 1998 (1998-10-23) the whole document ----- | 1-3, 5-10 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/02443

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 669129 | A | 30-08-1995 | DE 4406424 A | 31-08-1995 |
| | | | CA 2143500 A | 29-08-1995 |
| | | | JP 8040879 A | 13-02-1996 |
| | | | US 5651985 A | 29-07-1997 |
| WO 9811879 | A | 26-03-1998 | US 5972389 A | 26-10-1999 |
| | | | AU 4428097 A | 14-04-1998 |
| | | | EP 0941071 A | 15-09-1999 |
| | | | NO 991341 A | 19-05-1999 |
| WO 9747285 | A | 18-12-1997 | AU 3290397 A | 07-01-1998 |
| WO 9629054 | A | 26-09-1996 | EP 0814772 A | 07-01-1998 |
| FR 2762213 | A | 23-10-1998 | AU 7341698 A | 13-11-1998 |
| | | | WO 9847506 A | 29-10-1998 |
| | | | ZA 9803258 A | 19-10-1998 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 99/02443

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K9/00 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | EP 0 669 129 A (BAYER) 30 août 1995 (1995-08-30) revendications exemples | 1-3, 5-8, 12 |
| A | WO 98 11879 A (DEPOMED) 26 mars 1998 (1998-03-26) revendications | 1-8, 12 |
| A | WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 décembre 1997 (1997-12-18) revendications | 1-9 |
| A | WO 96 29054 A (BOOTS) 26 septembre 1996 (1996-09-26) revendications exemples | 1-9, 12 |

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

X Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

13/01/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No

PCT/FR 99/02443

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X, P | FR 2 762 213 A (SYNTHELABO) 23 octobre 1998 (1998-10-23) le document en entier ----- | 1-3, 5-10 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

de Internationale No

PCT/FR 99/02443

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| EP 669129 A | 30-08-1995 | DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A US 5651985 A | 31-08-1995 29-08-1995 13-02-1996 29-07-1997 |
| WO 9811879 A | 26-03-1998 | US 5972389 A AU 4428097 A EP 0941071 A NO 991341 A | 26-10-1999 14-04-1998 15-09-1999 19-05-1999 |
| WO 9747285 A | 18-12-1997 | AU 3290397 A | 07-01-1998 |
| WO 9629054 A | 26-09-1996 | EP 0814772 A | 07-01-1998 |
| FR 2762213 A | 23-10-1998 | AU 7341698 A WO 9847506 A ZA 9803258 A | 13-11-1998 29-10-1998 19-10-1998 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

| | |
|--|---|
| Date d'expédition (jour/mois/année) 09 juin 2000 (09.06.00) | |
| Demande internationale no PCT/FR99/02443 | Référence du dossier du déposant ou du mandataire SYL 501 |
| Date du dépôt international (jour/mois/année) 12 octobre 1999 (12.10.99) | Date de priorité (jour/mois/année) 16 octobre 1998 (16.10.98) |
| Déposant AL AUX, Gérard etc | |

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

11 mai 2000 (11.05.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Diana Nissen

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

16T

(article 36 et règle 70 du PCT)

| | | |
|--|---|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire SYL 501 | POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d' examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) | |
| Demande internationale n° PCT/FR99/02443 | Date du dépôt international (jour/mois/année) 12/10/1999 | Date de priorité (jour/mois/année) 16/10/1998 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K9/00 | | |
| Déposant SANOFI-SYNTHELABO; et al. | | |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
- ☒ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).
- Ces annexes comprennent 8 feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

| | |
|--|--|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11/05/2000 | Date d'achèvement du présent rapport 02.02.2001 |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé Smeets, D N° de téléphone +49 89 2399 7492  |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

| | | | | |
|-------------|------------------|------------|-------------------|------------|
| 2,5-13 | version initiale | | | |
| 1,1a,3,4,4a | reçue(s) le | 25/09/2000 | avec la lettre du | 20/09/2000 |

Revendications, N°:

| | | | | |
|------|-------------|------------|-------------------|------------|
| 1-12 | reçue(s) le | 25/09/2000 | avec la lettre du | 20/09/2000 |
|------|-------------|------------|-------------------|------------|

Dessins, feuilles:

| | |
|-----|------------------|
| 1/1 | version initiale |
|-----|------------------|

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/02443

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☒ de la description, pages : 13
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

| | |
|--|---|
| Nouveauté | Oui : Revendications 1-12 Non : Revendications |
| Activité inventive | Oui : Revendications 3 Non : Revendications 1, 2, 4-12 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications 1-12 Non : Revendications |

2. Citations et explications
voir feuille séparée

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-0 669 129 (BAYER) 30 août 1995 (1995-08-30)

D2: WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 décembre 1997 (1997-12-18)

D3: WO 96 29054 A (BOOTS) 26 septembre 1996 (1996-09-26)

1) Nouveauté - Art.33(1) et (2)

L'objet de la revendication 1 est considéré comme nouveau.

D1, exemple 6 (page 7, lignes 5-35) décrit une composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée. Cette composition comporte 2 couches; l'une comprend ciprofloxacine HCl (le principe actif), hydroxypropylcellulose (un excipient modifiant sa libération) et stéarate de magnésium et l'autre comprend le bicarbonate de sodium, stéarate de magnésium, polyacrylate (Carbopol 974 P®) et Eudragit L® (copolymère d'acide méthacrylique et de méthylméthacrylate).

La matrice hydrophile polymérique gonflante, décrite dans D1, est considérée comme étant constituée de Eudragit L® et Luviskol®. Bien que la composition pharmaceutique, décrite dans la revendication 1 de la présente application, puisse comprendre des composants supplémentaires, la matrice hydrophile polymérique gonflante est constituée d'un polymère hydrophile ou d'un mélange de polymères, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles.

Les revendications 2-12 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également, en tant que telles, aux conditions requises par le PCT en ce qui concerne la nouveauté.

2) Activité inventive - Art. 33(1 et (3) PCT

Le document D1 est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche

THIS PAGE BLANK (USPTO)

de l'objet de la revendication 1.

Le problème technique de la présente invention est une composition pharmaceutique alternative à résidence gastrique, visant à ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal.

La présente invention suggère l'utilisation d'une matrice polymérique gonflante constituée d'un polymère hydrophile ou d'un mélange de 2 à 3 d'entre eux, choisis dans une même famille de polymères hydrophiles.

D1 (page 3, lignes 48-51, page 4, lignes 36-49, page 7, lignes 5-35) décrit une composition à résidence gastrique prolongée et à libération contrôlée, pour améliorer, dépendant du principe actif utilisé, l'absorption gastrique ou bien l'absorption de la partie supérieure du système gastro-entérique.

La matrice polymérique gonflante de D1 contient un mélange de deux polymères appartenant à des familles différentes.

D2 (page 3, lignes 15-32, claim 14) divulgue une composition pharmaceutique à résidence gastrique prolongée, caractérisée en ce qu'elle comprend métoclopramide dans une matrice hydrophile polymérique gonflante.

La matrice est constituée d'un polymère hydrophile.

D3 (claims) décrit une composition à résidence gastrique, caractérisée en ce que la matrice gonflante est constituée d'une pectine.

En conséquence, l'utilisation d'un seul polymère hydrophile dans une matrice gonflante est connue de D2 et D3. Dans la mesure où il n'est pas clair qu'un problème additionnel a été résolu, l'objet de la revendication 1 n'est ainsi pas considéré comme inventif.

L'objet de la revendication 3 de la présente invention mentionne que la composition pharmaceutique comprend en outre un excipient hydrophile capable de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes (p.ex. les polyacrylates) choisi parmi le lactose, la mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline, le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tétradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère ou les polysorbates.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D3 (page 13, lignes 5-15) décrit une composition pharmaceutique à résidence gastrique, caractérisée en ce qu'elle comprend le sorbitol ou le lactose comme agent de compression. Cependant, dans la présente invention, le lactose ou le sorbitol est utilisé afin de favoriser une augmentation rapide du volume de la composition pharmaceutique.

La solution au problème, proposée dans la revendication 3 de la présente demande, ne découle pas d'une manière évidente de l'état de la technique et est donc considérée comme impliquant une activité inventive (article 33(3) PCT).

L'objet des revendications 2, 4-12 ne présente pas de caractéristiques qui résolvent le problème posé car le problème objectif de la présente invention est une composition pharmaceutique, capable de ralentir la vitesse de passage gastro-intestinal et un principe actif nouveau, n'est pas considérée comme inventive.

En outre, D2 (page 1, lignes 24-27, page 3, lignes 15-32, page 8, lignes 28-30) décrit une composition pharmaceutique à résidence gastrique prolongée, caractérisée en ce qu'elle comprend métoclopramide dans une matrice hydrophile polymérique gonflante (qui joue aussi le rôle de modification de la libération du principe actif).

Dans la mesure où il n'est pas clair qu'un problème a été résolu, l'objet des revendications 2, 4-12 de la présente demande n'est ainsi pas considéré comme inventif.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE À RÉSIDENCE GASTRIQUE ET À
LIBÉRATION CONTRÔLÉE

La présente invention a pour objet des compositions
5 pharmaceutiques à résidence gastrique et à libération
contrôlée.

La demande de brevet EP 669 129 est relative à des
compositions pharmaceutiques à temps de résidence gastrique
10 prolongé comportant à titre de polymère gonflant un mélange
de polymères contenant des groupes lactames et de polymères
contenant des groupes carboxy.

La demande de brevet WO97/47285 concerne des compositions
15 pharmaceutiques à résidence gastrique contenant une matrice
solide consistant en un polymère gonflant et un agent
chimique capable par action pharmacologique de retenir la
substance active dans l'estomac.

20 La demande de brevet WO96/29054 décrit des compositions
pharmaceutiques destinées à la prévention du reflux
gastrique comprenant une pectine bien définie associée à un
composant contenant des ions calcium et un agent formant du
gaz.

25 On cherche le plus souvent à administrer les médicaments
par voie orale. Cependant, l'administration par voie orale
est parfois rendue difficile dans les cas où le principe
actif a une faible biodisponibilité.

30 On entend ici par biodisponibilité la fraction de principe
actif qui est absorbée depuis sa forme pharmaceutique et
qui parvient dans le plasma.

D'autres principes actifs sont absorbés et peuvent donc
être administrés par voie orale, mais leur absorption est
35 incomplète et parfois irrégulière. Certains autres
principes actifs sont bien absorbés à partir de formes
pharmaceutiques à libération rapide, le principe actif
étant alors libéré en moins d'une demi-heure, mais sont
moins bien absorbés à partir de formes pharmaceutiques à

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1a

libération prolongée.

Une telle biodisponibilité faible et irrégulière peut être le résultat de plusieurs facteurs. Parmi eux on peut citer

5 une faible solubilité ou une dissolution très lente du principe actif, une dégradation chimique ou enzymatique du principe actif dans le tractus gastro-intestinal ou une absorption lente ou incomplète du principe actif.

- 10 En effet, un certain nombre de principes actifs, bien que suffisamment solubles, sont peu absorbés au niveau colanique ou moins absorbés à ce niveau qu'au niveau des parties hautes de l'intestin grêle, à savoir le duodénum, le jéjunum et l'iléum.

15

D'autre part, une forme à libération prolongée est utile pour beaucoup de médicaments, par exemple pour permettre une administration moins fréquente : 1 fois par jour au

FEUILLE MODIFIEE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

dans un même comprimé peuvent posséder des compositions et des dimensions différentes.

Font également partie de l'invention les compositions à
5 résidence gastrique à deux ou trois couches comprenant (a)
et (b), caractérisées en ce qu'elles comportent une couche
soluble et/ou érodable. Le comprimé peut ainsi comporter
une couche [(a)+(b)] et une couche soluble et/ou érodable
pour donner un comprimé bi-couche ou bien une couche
10 soluble et/ou érodable recouverte de deux couches
extérieures [(a)+(b)] pour donner un comprimé
triple-couche.

Ce mode de réalisation permet, comme toutes les
compositions selon l'invention, d'obtenir une augmentation
15 graduelle de la surface de contact entre le comprimé et les
liquides contenus dans l'estomac afin de tendre vers un
profil de dissolution d'ordre zéro, à savoir un profil de
libération contrôlé.

20 Les compositions selon l'invention sont caractérisées par
le fait qu'au contact avec le suc gastrique, le(s)
couche(s) [(b)] ou [(a)+(b)] augmentent de volume grâce au
gonflement de la matrice polymérique hydrophile et la
production immédiate en dioxyde de carbone. De cette façon
25 la flottaison est obtenue rapidement et le temps de
résidence gastrique obtenu est important.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent
par exemple être utiles pour les benzamides et les
30 α_1 -antagonistes, ainsi que les principes actifs suivants :
le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique,
l'amoxicilline, le (+)- α -aminométhyl-2-méthoxy-5-
sulfonamidobenzèneméthanol (divulgué dans la demande de
brevet EP 842 148 à l'exemple 3.6) ou le 3'-(2-amino-
35 1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide (NS 49).

Les benzamides sont en particulier le métoclopramide, le
véralipride, l'alizapride, le cléboptide et plus
particulièrement en l'amisulpride, le tiapride, le

THIS PAGE BLANK (USPTO)

sulpiride et leurs sels.

Les α_1 -antagonistes sont en particulier la terazosine et l'alfuzosine sous forme d'énantiomère, diastéréoisomère ou
5 de mélange en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine. Ils sont destinés notamment au traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

10 Le captopril est utilisé notamment pour le traitement de l'hypertension, le furosémide comme diurétique, l'amoxicilline et ses sels comme antibiotique, et l'acide ursodésoxycholique et ses sels est utilisé pour le traitement des cholélithiases, désordres hépatiques et
15 syphilis.

Au sens de la présente invention, les différents énantiomères ou diastéréoisomères des différents principes actifs ou familles de principes actifs (benzamides,
20 α_1 -antagonistes) sont également couverts, y compris leurs mélanges, en particulier leurs mélanges racémiques, mais également leurs sels.

Parmi les principes actifs qui conviennent plus
25 particulièrement aux compositions selon l'invention, on peut citer le (D)-tartrate d'amisulpride, le (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride, le chlorhydrate de tiapride, le chlorhydrate d'alfuzosine et le chlorhydrate de
30 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

La figure 1 représente trois modes de réalisation de l'invention avec différentes dispositions de (a) et (b).

35 La figure 2 représente le profil de dissolution du chlorhydrate de tiapride formulé dans un comprimé selon l'invention, à trois couches.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4a

Le système générateur de dioxyde de carbone a pour principale fonction de former du dioxyde de carbone sous forme de bulles. Ces bulles contribuent à amener

FEUILLE MODIFIEE

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Revendications

1. Composition pharmaceutique à résidence gastrique et à libération contrôlée, caractérisée en ce qu'elle comporte
5 deux ou trois couches et en ce qu'elle comprend :
(a) un principe actif associé à un excipient modifiant sa libération,
(b) un système générateur de dioxyde de carbone dans une matrice hydrophile polymérique gonflante,
10 (a) et (b) pouvant être compris dans une même couche [(a)+(b)] ou dans des couches distinctes [(a)] et [(b)] et les couches redondantes [(a)], [(b)] ou [(a)+(b)] dans un même comprimé pouvant posséder des compositions et des dimensions différentes, en ce que la matrice polymérique
15 gonflante est constituée d'un polymère hydrophile pouvant être choisi parmi les familles de polymère hydrophile suivantes :
- les polysaccharides naturels,
- les dérivés de la cellulose,
20 - les polyvinylpyrrolidones,
- les polymères dérivés des acides acrylique et méthacrylique et leurs sels,
- les polymères d'acides aminés
ou d'un mélange de 2 à 3 d'entre eux, choisis dans une même
25 famille de polymères hydrophiles.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les polymères hydrophiles peuvent être choisis parmi :
- les alginates, la gomme de xanthane, la gomme de guar, la
30 gomme arabique ou la gomme de caroube,
- la méthylhydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique ou la carboxyméthylcellulose calcique,
l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose,
35 - les polyacrylates ou,
- les polylysines.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un excipient hydrophile capable de favoriser l'hydratation des matrices polymériques gonflantes choisi parmi le lactose, la mannitol, le sorbitol, la cellulose microcristalline, le laurylsulfate de sodium, le ricinoléate de sodium, le tetradecylsulfate de sodium, le dioctylsulfosulfonate de sodium, le cétomagrocol, le poloxamère ou les polysorbates.
4. Composition selon l'une quelconque des revendication 1 à 3, caractérisée en ce que l'excipient modifiant la libération du principe actif peut être choisi parmi les polymères hydrophiles selon les revendications 2 ou 3 ou parmi l'éthylcellulose, la méthylcellulose ou les copolymères acryliques, mais aussi, dans le cas où (a) et (b), tels que définis à la revendication 1, sont dans des couches distinctes, également parmi les substances lipidiques comme l'huile de ricin hydrogénée, la cire d'abeille, la cire de carnauba, le trimyrystate de glycérol, le trilaurate de glycérol, le tristéarate de glycérol, le cetyl palmitate et le béhénate de glycérol ou une association d'un polymère hydrophile et d'une substance lipidique.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone pouvant être choisi parmi un carbonate d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, tel le carbonate de calcium ou un bicarbonate d'un métal alcalin, tel le bicarbonate de sodium.
6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que le système générateur de dioxyde de carbone comprend au moins un agent générateur de dioxyde de carbone et au moins un composé acide choisi dans le groupe constitué par les acides monocarboxyliques, les acides polycarboxyliques et les sels partiels d'acides polycarboxyliques.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7. Composition selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce que le composé acide est l'acide tartrique, l'acide succinique, l'acide citrique ou l'un de leurs sels partiels tel que le citrate monosodique.

5

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif est un benzamide, tel que métoclopramide, véralipride, alizapride, clébopride, amisulpride, tiapride ou sulpiride, sous forme d'énantiomère, de diastéréoisomères ou de mélange, en particulier de mélange racémique, ou l'un de ses sels.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le benzamide est le (D)-tartrate d'amisulpride, le (S)-(-)-amisulpride, le (D)-tartrate du (S)-(-)-amisulpride ou le chlorhydrate de tiapride.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif est un α_1 -antagoniste tel que terazosine ou alfuzosine sous forme d'énantiomère, diastéréoisomère ou de mélange, en particulier de mélange racémique ou l'un de ses sels, en particulier le chlorhydrate d'alfuzosine.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que le principe actif est le captopril, le furosémide, l'acide ursodésoxycholique ou l'amoxicilline, le (+)- α -aminométhyl-2-méthoxy-5-sulfonamidobenzèneméthanol ou le 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide ou l'un de leurs sels.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate de 3'-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-4'-fluorométhanesulfonanilide.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

09/807573
Translation
16c3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED
AUG 02 2001
TECH CENTER 1600/2900

| | | |
|--|---|---|
| Applicant's or agent's file reference SYL 501 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/FR99/02443 | International filing date (day/month/year) 12 October 1999 (12.10.99) | Priority date (day/month/year) 16 October 1998 (16.10.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00 | | |
| Applicant SANOFI-SYNTHELABO | | |

| | |
|---|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>8</u> sheets.</p> | |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> | |

| | |
|---|---|
| Date of submission of the demand 11 May 2000 (11.05.00) | Date of completion of this report 02 February 2001 (02.02.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/02443

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 2.5-13 . as originally filed
pages _____ . filed with the demand
pages 1.1a.3.4.4a . filed with the letter of 20 September 2000 (20.09.2000)
- ☒ the claims:
pages _____ . as originally filed
pages _____ . as amended (together with any statement under Article 19
pages _____ . filed with the demand
pages 1-12 . filed with the letter of 20 September 2000 (20.09.2000)
- ☒ the drawings:
pages 1/1 . as originally filed
pages _____ . filed with the demand
pages _____ . filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____ . as originally filed
pages _____ . filed with the demand
pages _____ . filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages 13
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/02443**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-12 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 3 | YES |
| | Claims | 1, 2, 4-12 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-12 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations**The following documents are referred to:**

D1: EP-A-0 669 129 (BAYER) 30 August 1995 (1995-08-30)

D2: WO 97 47285 A (DEPOMED) 18 December 1997 (1997-12-18)

D3: WO 96 29054 A (BOOTS) 26 September 1996 (1996-09-26)

1) Novelty - Article 33(1) and (2)

The subject matter of Claim 1 is considered novel.

D1, example 6 (page 7, lines 5 to 35) describes a gastric residence and controlled release pharmaceutical composition. This composition has two layers: one layer contains ciprofloxacin HCl (the active principle), hydroxypropyl cellulose (an excipient modifying its release) and magnesium stearate, and the other contains sodium bicarbonate, magnesium stearate, polyacrylate (Carbopol 974 P®) and Eudragit L® (copolymers of methacrylic acid and methylmethacrylate).

The hydrophilic swelling polymeric matrix described in D1 is considered to consist of Eudragit L® and Luviskol®. Although the pharmaceutical composition described in Claim 1 of the present application may comprise additional ingredients, the hydrophilic swelling polymeric matrix consists of a hydrophilic polymer or of a mixture of

THIS PAGE BLANK (USPTO)

polymers selected from within the same polymer family.

Claims 2 to 12 depend on Claim 1 and therefore, as such, also satisfy the PCT requirements as regards novelty.

2) Inventive Step - PCT Article 33 (1) and (3)

Document D1 is considered to be the prior art closest to the subject matter of Claim 1.

The technical problem considered by the present invention is that of providing an alternative gastric residence pharmaceutical composition intended to reduce the speed with which it passes through the gastro-intestinal tract. The present invention suggests the use of a swelling polymeric matrix consisting of a hydrophilic polymer or a mixture of 2 or 3 thereof, selected within the same family of hydrophilic polymers.

D1 (page 3, lines 48 to 51, page 4, lines 36 to 49, page 7, lines 5 to 35) describes a composition with extended gastric residence time and controlled release, in order to improve, on the basis of the active principle used, absorption in the stomach or absorption in the upper part of the gastro-enteric system. The swelling polymeric matrix of D1 contains a mixture of two polymers from different families.

D2 (page 3, lines 15 to 32, Claim 14) discloses a pharmaceutical composition with extended gastric residence time, characterised in that it comprises metoclopramide in a swelling hydrophilic polymeric matrix. The matrix consists of a hydrophilic polymer.

D3 (Claims) describes a gastric residence composition,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

characterised in that the swelling matrix consists of a pectin.

Consequently, the use of a single hydrophilic polymer in a swelling matrix is known from D2 and D3. To the extent that it is not clear that an additional problem has been solved the subject matter of Claim 1 is therefore not considered inventive.

The subject matter of Claim 3 of the present invention mentions that the pharmaceutical composition also comprises a hydrophilic excipient which can assist hydration of the swelling polymeric matrices (e.g. polyacrylates) selected from lactose, mannitol, sorbitol, microcrystalline cellulose, sodium lauryl sulphate, sodium ricinoleate, sodium tetradecylsulphate, sodium dioctyl sulphosulphonate, cetomagrocol, poloxamer or the polysorbates.

D3 (page 13, lines 5 to 15) describes a gastric residence pharmaceutical composition, characterised in that it comprises sorbitol or lactose as compression agents. However, in the present invention, lactose or sorbitol is used in order to promote rapid increase in the volume of the pharmaceutical composition.

The solution to the problem put forward in Claim 3 of the present application does not obviously follow from the prior art and is therefore considered to involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

The subject matter of Claims 2 and 4 to 12 does not contain features which solve the problem posed, as the problem considered by the present invention is that of providing a pharmaceutical composition which can reduce the speed with which it passes through the gastro-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 99/02443

intestinal tract and a new active principle. This is not considered inventive.

D2 also describes (page 1, lines 24 to 27, page 3, lines 15 to 32, page 8, lines 28 to 30) a pharmaceutical composition with extended gastric residence time, characterised in that it comprises metoclopramide in a swelling hydrophilic polymeric matrix, which also serves to modify the release of the active principle.

To the extent that it is not clear that a problem has been solved, the subject matter of Claims 2 and 4 to 12 of the present application is not considered inventive.

THIS PAGE BLANK (USPTO)